

## 主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	平 井 郁 子
------	-------	---	-----	---------

## 主 論 文 題 名

Assessment of the methods used to detect HER2-positive advanced extramammary Paget's disease  
(進行期乳房外パジェット病におけるHER2の過剰発現を検出する手法の評価)

## ( 内 容 の 要 旨 )

乳房外パジェット病 (extramammary Paget's disease: EMPD) は外陰部に好発する稀少腺癌である。遠隔転移例の全身療法は確立していないが、一部例においてHuman epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 遺伝子の増幅に伴うHER2蛋白の過剰発現が報告されており、治療標的として期待されている。EMPDとの細胞生物学的な類似性が報告されている乳癌ではHER2の発現度とHER2標的療法の有効性が相関するため、治療前における正確な発現度評価はEMPDにおいても重要であることが予想される。評価はimmunohistochemical (IHC) 法、in situ hybridization (ISH) 法または両者の併用によってなされるが、これまでのHER2陽性EMPDの報告例の多くはIHC法のみで評価されおり各検出法の適格性は検証されていない。

本研究では、転移性EMPD47症例73検体 (原発巣38、転移巣35) を用いて腫瘍細胞におけるHER2発現レベルをIHC法、fluorescence in situ hybridization (FISH) 法および両者の結果を組み合わせた乳癌HER2検査アルゴリズムを用いて判定した。IHC法は一次抗体としてHER2ポリクローナル抗体を用い、検査ガイドに基づいてスコア化 (0-3+) し、FISH法はHER2 DNAプローブキットを用いて遺伝子増幅を判定した。HER2検査アルゴリズムはIHC3+またはIHC2+かつFISHで増幅がある場合を陽性とした。さらに、HER2蛋白の過剰発現がMAPKシグナル伝達経路およびPI3-AKTシグナル伝達経路を恒常的に活性化させるという報告に基づき、リンパ節転移検体16例を用いて各々のシグナルの活性化マーカーであるリン酸化p44/42MAPK (ERK1/2) (Thr202/Tyr204) (p-ERK1/2) とリン酸化AKT (Ser473) (p-AKT) の発現度を免疫染色にて評価し、各HER2の検出法の結果と対比検討した。

IHC法では原発例の60.5% (23/38例)、転移巣標本の68.6% (24/35例) がIHC2+または3+であったのに対し、FISH法によりHER2遺伝子の増幅が認められたのは原発標本の42.1% (16/38例)、転移標本の37.1% (13/35例) であり、両手法の結果に乖離が認められた。転移リンパ節検体16例におけるp-ERK1/2、p-AKTの免疫染色態度は、HER2検査アルゴリズム陽性例5例全例においていずれも陽性であったのに対し、HER2 IHC陽性例では10-20%、FISH陽性例では14.3%がp-ERK1/2陰性またはp-AKT陰性を示し、IHC法およびFISH法と比較してHER2検査アルゴリズムの結果がより下流のシグナル伝達経路の活性化と相関していることが示唆された。また、原発、転移巣ともに評価可能であった26例のうち、両標本におけるHER2の発現状態はHER2検査アルゴリズムにて18例で一致した有意差は認められなかった (kappa coefficient, 0.28; p=0.143)。

以上の結果より、EMPDにおけるHER2の発現を評価する場合はIHCとFISHを組み合わせた乳癌HER2検査アルゴリズムが最も有用な方法であり、HER2標的療法を検討する場合は、転移巣にてHER2の発現を評価する必要があることが示唆された。